



# KOREAN PATENT ABSTRACTS(KR)

Document Code: E1

(11) Publication No. 1019980155939 (44) Publication Date. 19980921

(21) Application No. 1019960025162 (22) Application Date. 19960628

(51) IPC Code:

A61K 35/78

(71) Applicant:

KIM, PARK KWANG

KO, KWANG HO

(72) Inventor:

CHUN, MOON WOO

HUH, HOON

JOO, SANG SEOP

JUNG, CHONG SIK

JUNG, GI WHA

KANG, SEOK GCO

KIM, DEUK JOON

KIM, JONG HO

KIM, PARK KWANG

KIM, WHA JUNG

KIM, WON G

KO, KWANG HO

LEE, BONG JIN

LEE, LI WOO

MOON, CHANG GIL

(30) Priority:

(54) Title of Invention

LYCIIUM FRUCTUS EXTRACT CONTAINED BLOOD SUGAR DROPPING COMPOSITION,  
AND MANUFACTURING PROCESS FOR LYCIIUM FRUCTUS EXTRACT

(57) Abstract

PURPOSE: A Lycium fructus extract contained blood sugar dropping composition is provided, which prevents causing of diabetes by stress, over-intake of fat, over-intake of sugar and underexercise or cures diabetes without side-effect or toxicity. A manufacturing process for Lycium Fructus extract is also provided.

CONSTRUCTION: A process for the preparation of Lycium Fructus extract comprises of: extracting the Lycium Fructus with the mixed solvent of chloroform and methanol in the ratio of 3:1 for 4-10hrs at 50-60deg.C using a circulating cooler; gaining the primary extract by eliminating the solvent from the gained extract; suspending the primary extract in distilled water; extracting with polar organic solvent(e.g., methanol, butanol, acetone), eliminating the solvent to get the secondary extract; suspending the gained secondary extract in the

primary alcohol(e.g., methanol, ethanol, propanol), and adding nonpolar organic solvent (e.g., hexane, ether, ethylactate, chloroform, dichloromethane); separating the precipitates to get the Lycium Fructus extract.

COPYRIGHT 2000 KIPO

If display of image is failed, press (F5)

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 7	(11) 등록번호	특0165939	
A61K 35 /78	(24) 등록일자	1998년09월21일	
(21) 출원번호	특1996-025162	(65) 공개번호	특1998-000461
(22) 출원일자	1996년06월28일	(43) 공개일자	1998년03월30일
(73) 특허권자	김광광 서울특별시 동작구 사당 1동 449-39 김광호 서울특별시 서초구 방배 3동 988-1 신동아아파트 6-1001		
(72) 발명자	김광광 서울특별시 동작구 사당 1동 449-39 김창규 서울특별시 송파구 방이동 올림픽선수촌 250-703 권은우 서울특별시 서초구 방배동 삼호아파트 13-704 박성환 서울특별시 서초구 정원동 433 삼익아파트 6-404 김기환 서울특별시 송파구 선정동 현대아파트 307-1002 김광호 서울특별시 서초구 방배 3동 988-1 신동아아파트 6-1001 김복준 서울특별시 강남구 역삼 1동 652 우성 3차 6-206호 김창규 경기도 수원시 장안동 천천동 300번지 김광규 경기도 수원시 장안동 복련동을 한양아파트 1223-602호 장현수 서울특별시 구로구 구천 2동 220-16 박정환 서울특별시 강남구 삼성동 한솔마을 301-208호 박진 서울특별시 강남구 봉천 3동 구수아파트 7-402호 박정 서울특별시 강남구 신정 1동 북동신사동아파트 913-403호 임지우 서울특별시 서초구 잠원동 64-3 신반도아파트 115-505 이영호 서울특별시 강남구 신정 6동 북동아파트 1330-405 김원기 경기도 안양시 동안구 고산동 1109-4 한강엠펙아파트 606-1002 김광 서울특별시 서초구 서초 1동 1615-6 김광호, 김광호		

(54) 구기자 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물 및 구기자 추출물의 제조방법

요약

본 발명은 구기자 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물 및 이러한 혈당강화활성을 갖는 구기자 추출물의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 구기자의 특정추출물, 즉 1) 구기자를 클로로포름과 메탄올의 혼합용매로 추출하고 수득된 추출물로부터 용매를 제거하여 1차 추출물을 수득하고, 2) 1차 추출물을 물에 현탁시켜 극성 유기용매로 추출하고 추출물로부터 용매를 제거하여 2차 추출물을 수득하고, 3) 수득된 2차 추출물을 자급알콜에 현탁시키고 비극성 유기용매를 가하여 생성되는 침전을 분리하여 수득한 구기자 추출물을 유효성분으로 함유하는 혈당강화제 조성물 및 이와 같은 구기자 추출물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 구기자 추출물은 부작용이나 독성 등의 문제가 없이 안전하게 사용할 수 있는 효과적인 혈당강화제로서 스트레스, 지방과다섭취, 당과다섭취 및 운동부족 등으로 인한 당뇨병의 유발을 예방 또는 치료하는데 효과적으로 사용할 수 있다.

발명자

[발명의 명칭]

구기자 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물 및 구기자 추출물의 제조방법

[발명의 배경기술]

본 발명은 구기자 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물 및 이러한 혈당강화활성을 갖는 구기자 추출물의 제조방법에 관한 것이다.

더욱 구체적으로, 본 발명은 구기자의 특정추출물, 즉 구기자를 클로로포름과 메탄올의 혼합용매로 추출하고 수득된 추출물로부터 용매를 제거한 후인 잔류물을 물에 현탁시키고 극성 유기용매로 추출하고 추출물로부터 용매를 제거한 후인 잔류물을 자급알콜에 현탁시키고 비극성 유기용매를 가하여 생성되는 침전을 분리함으로써 수득되는 구기자 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물 및 이와 같은 구기자 추출물의 제조방법에 관한 것이다.

당뇨병은 그 발병원인 및 증상의 치료방법에 따라 크게 인슐린 의존형 당뇨병(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)과 인슐린 비의존형 당뇨병(Non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)으로 분류할 수 있다. 우리나라의 경우 당뇨병 환자의 95% 이상이 NIDDM 환자이다. 당뇨병은 그 자체가 큰 질환이라기 보다는 장기간 이 질환에 걸려 있을수록 여러 합병증을 유발한다. 예를들어 당뇨병성 신경병증(neuropathy), 망막병증(retinopathy), 백내장(cataract), 신장(nephropathy) 등으로 인해 환자들의 장애정도가 점점 악화될 수 있을 뿐만 아니라 치명적인 결과까지 초래할 수 있기 때문에 사회적으로 큰 문제가 되는 것이다.

당뇨병 환자의 대부분을 차지하고 있는 인슐린 비의존형 환자들은 질병의 치료를 위해 식이요법과 함께 경구용 혈당강화제를 복용하고 있다. 그러나, 최근에는 혈당강화제로서 사용되는 약물(예를 들어 혈당강화제인 구연, 파루이)은 흔히 알레르기 반응으로 대표되는 불내증상을 일으킨다. 그 밖에는 짧은 시간 내에 그 효능이 소실되어 저혈당을 일으키지 않아야 하고, 또한 당뇨병의 합병증에 대한 증상을 완화시킬 수 있어야 한다. 그러한 효과 지출되고 있는 혈당강화제에 제형의 다양성이 크게 부족하여 많은 제약사 완전한 신약개발작업을 못하고, 대부분 비의존형은 혈당강화제에 있는 당분만을 조절할 수 있는 혈당강화제에 불과하다. 구기자 추출물도 혈당을 낮추는 효과가 뛰어나서 비인공적인, 천연 인슐린 성분인 구기자 추출물도 혈당강화제에 사용되고 있다.

이에 본 발명자들은 혈당강화작용을 개발할 목적으로 수삼종의 생약에 대하여 추출물을 제조하고, 그들의 혈당강화활성을 측정할 결과, 구기자의 특정 추출물이 상기한 바와 같은 목적을 달성할 수 있는 유익적인 혈당강화효과를 나타내는 것을 밝혀내고 본 발명을 완성하게 되었다.

구기자나무(*Lycium chinense* Miller)는 가지과(Solanaceae)에 속하는 식물로서 한국과 중국이 주산지인 낙엽관목이며 높이가 1.2m이고, 꽃은 양성화이며 개화기는 6-7월, 결실기는 10월이고 전국 야지에서 자생하거나 재배되고 있다.

이 식물은 식용, 관상용, 약용으로 광범하게 사용되고 있으며, 해열작용, 혈당강화작용, 혈압강화작용, 항지방간작용 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있어서 한방에서는 주로 세안, 소염, 해열, 강장, 당뇨병, 치통 및 보간 등에 사용되고 있다. 이 식물의 아용부위는 식물의 잔류, 자갈피 또는 열매를 사용하며, 구기자는 이 식물의 열매이다.

구기자(*Lycium Fructus*)는 길이 2-3cm, 지름 5-10mm의 한쪽이 뾰족한 방추형의 열매이며 과피는 적색 또는 어두운 적색을 띠우고 있고, 바깥 면은 주름주름하며 속에는 황색의 씨가 들어 있다. 냄새는 별로 없고 맛은 약간 달고 수렴성이다.

구기자에는 사이클로펄린이드, 아사 사이클릭 테르페노이드 글리코사이드, 아미노산, 베타인, 피살린(physalin), 제아크산틴(zeaxanthin), 루틴, 캐로틴, 비타민 B, 비타민 B<sub>2</sub>, 아스코르브산, (-)-1,2-데하이드로- $\alpha$ -사이페론, 솔라베티론(solavetivone), 3-하이드록시-7,8-디하이드로-3-이오닌, 혈당강화작용을 지닌 쿠코아민(kukoamine) A 등의 성분이 함유되어 있는 것으로 보고되어 있다.

그러나 아직까지 구기자의 상기한 여러 성분들중에서 어떠한 성분이 각각의 작용을 나타내는지에 대한 구체적이고 체계적인 연구결과는 보고된 바가 없다. 따라서 현재까지는 구기자의 특정성분을 추출하여 이용하기보다는 주로 구기자를 그대로 물에 끓이고 끓여서 차로 마시거나 술에 담그어 먹고 있는 실정이다. 그러나 이러한 방식으로 복용하는 경우에는 그 추출물중의 특정하는 성분을 나타내는 성분 이외의 성분이 포함되어 있으므로 복용하는 사람에게 있어서는 원치 않는 부작용이 나타날 경우도 빈번하게 발생하고 있다.

이에 본 발명자들은 구기자를 다양한 용매로 추출하여 얻어지는 각종 추출물에 대하여 혈당강화활성을 시험하여 보았으며, 그 결과 추출하는 바와 같은 본 발명의 방법에 의해 구기자를 추출하여 수득되는 구기자의 특정 추출물이 우수한 혈당강화효과를 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 구기자의 특정 추출물을 유효성분으로 함유하는 혈당강화제 조성물에 관한 것이다.

본 발명을 위한 상기한 바와 같은 혈당강화작용을 갖는 구기자 추출물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

이하에서는 본 발명에 대하여 구체적으로 설명하고자 한다.

본 발명에 따르면 1) 구기자를 물로 또는 물과 에탄올의 혼합용매를 사용하여 추출하고 수득된 추출물로부터 용매를 제거하여 1차 추출물을 수득하고, 2) 1차 추출물을 물에 현탁시켜 극성 유기용매로 추출하고 추출물로부터 용매를 제거하여 2차 추출물을 수득하고, 3) 수득된 2차 추출물을 저압농축에 현탁시키고 극성 유기용매를 사용하여 생성되는 침전을 분리함으로써 최종하는 혈당강화효과를 갖는 구기자 추출물이 수득된다.

더욱 구체적으로는, 우선 제1 단계에서는 구기자를 원생약 그대로 환류용각장치를 이용하여, 바람직하게는 50 내지 60°C에서 4 내지 10시간 동안 물로 또는 3부인 에탄올 1부인 혼합용매로 추출하고 용매를 제거하여 1차 추출물을 수득한다.

제1단계에서 1차 추출용매는 온도가 20 내지 30°C 범위에서 극성 용매로서 극성 유기용매로 1차 추출용매는 1 내지 3부인 에탄올 1부인 혼합용매로 사용한다.

수득된 1차 추출물을 분리 단계에서는 물에 현탁시켜 에탄올, 메탄올, 프로필렌, 부탄올, 아세톤 등과 같은 극성 유기용매, 또는 극성 유기용매를 부탄올로 추출하고, 추출물로부터 용매를 제거하여 2차 추출물을 수득한다.

이차 추출용매는 극성 유기용매는 원생약인 구기자 1종당부에 대해 일반적으로는 1:1 내지 1:5용량부, 바람직하게는 1:2 내

지 0.3 용량부에 비로 사용한다.

상기에서 수득한 두가지 2차 추출물을 제3 단계에서는 메탄올, 에탄올, 프로필올 등과 같은 저급알콜, 특히 바람직하게는 메탄올에 현탁시키고, 벤산, 에테르, 에틸아세테이트, 클로로포름, 디클로로메탄 등과 같은 비극성 유기용매, 특히 바람직하게는 에틸아세테이트를 가하여 생성되는 침전을 여과 또는 원심분리하여 분리함으로써 목적하는 혈당강화효과를 갖는 두가지 추출물을 제조할 수 있다.

상기 제3 단계에서 추출용매로 사용되는 비극성 유기용매는 원생약인 두가지 1종량부에 대하여 일반적으로 0.1 내지 1 용량부, 특히 바람직하게는 0.2 내지 0.3 용량부에 비로 사용한다.

상기한 바와 본 발명의 방법에 의해 수득되는 두가지 추출물은 상기에서 언급한 바와 같이 우수한 혈당강화효과를 나타내며, 부작용이나 급성독성 등의 면에서도 매우 안전한 성분인 것으로 밝혀졌으며, 따라서 임상적으로 유용한 당뇨병 예방 및 치료제로서 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 수득되는 두가지 추출물을 임상적으로 이용시에 투여용량은 당뇨병의 중증도, 환자의 상태, 연령, 합병증 등의 다양한 요인에 따라 전문가에 의해 결정될 수 있지만, 일반적으로는 인체에 대하여 1일에 100 내지 1000mg(건조물로서), 바람직하게는 200 내지 400mg의 용량으로 투여한다. 본 발명에 따르는 두가지 추출물은 상기 1일 용량뿐 아니라 이를 초과한 더 많은 투여시에도 실질적으로 부작용이나 독성 등의 문제없이 안전하게 투여할 수 있는 약제이다.

본 발명에 따르는 두가지 추출물을 함유하는 조성물은 임상적으로 이용시에 약제학적 분야에서 통상적인 방법에 따라 통상적인 약제학적 수단으로 조제할 수 있다. 이러한 목적으로 바람직한 약제학적 형태, 중첩 또는 결합물질, 액제, 현탁제, 용액 같은 액제형태를 위한, 정제용 용액 또는 현탁액과 같은 투여형태용 주사제 등이 있다. 이들 약제학적 제제는 약제학적으로 허용되는 용액의 형태, 예를들어 정제투여용 조성의 경우에는 부형제, 결합제, 분해제, 활활제, 안정화제, 완충제, 보습제 또는 증량제, 정제제의 경우에는 안정화제, 보습제, 용해부조제, 완충제, 동장화제 등을 이용하여 제조할 수 있다.

본 발명에 따른 두가지 추출물을 함유하는 혈당강화제 조성물에는 단위 제형당 상기 언급된 두가지 추출물의 1일 용량 또는 그의 1/2, 1/3, 1/4, 1/5 또는 1/6의 용량이 함유되도록 하며, 이러한 단위 제형을 1일 1내지 6회 투여한다. 또한 두가지 추출물로 1일 용량의 수반량을 함유하는 조성물, 예를들면 식사 등의 행위로 제공하여 주량으로 분할 투여할 수도 있다.

본 발명은 이하의 실시예 및 실험예에 의해 더욱 상세히 설명되나 본 발명이 이들에 의해 어떤 것으로 제한되는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

두가지 50kg을 용량한 후, 여기에 클로로포름을 3배인 에탄올 1배인 비로 혼합된 혼합용매 100%를 가해 환류방장장치로 이용하여 50 내지 60°C에서 2시간씩 3회 가열하여 수득된 추출물로부터 감압하에서 용매를 제거하여 1차 두가지 추출물 1700g을 수득하였다.

수득된 1차 두가지 추출물을 물 5%에 현탁시킨 후에, 동등적인 부피율로 3회 반복추출하고 추출물을 감압하에서 농축시켜 용매를 제거하여 부형용 분획 270g을 수득하였다. 이 부형용 분획을 메탄올 1%에 용해시키고, 여기에 에틸아세테이트 1%를 가하여, 10°C에서 1시간씩 3회 가열하여 2차 추출물을 생성시켰다. 생성된 2차 추출물을 여과하고 건조시켜 목적하는 두가지 추출물 146g을 수득하였다.

#### [실시예 2]

두가지 추출물: 혈당강화제

본 발명에 따른 두가지 추출물, 2차 추출물, 1차 두가지 추출물, 혈당강화제들을 다음과 같은 방법에 의해 제조하였다.

중, 실험동물로 랫트를 사용하여, 랫트의 꼬리정맥에 스트렙토조토신(streptozotocin : 이하 STZ라 칭함)을 45n/kg의 용량으로 주사하여 인공적으로 당뇨병을 유발시켰다. STZ는 주사직전에 0.01M의 시트레이트 완충액(pH 4.5)에 22.5%의 농도로 용해시켜 제조한 STZ 용제액을 2nL/kg의 용량으로 꼬리정맥에 주사하였다. 주사한 지 24시간 후에 랫트의 안구정맥총으로부터 모세관을 이용하여 혈액 1nL를 취하고, 이를 3000rpm에서 15분 동안 원심분리한 후 혈장을 분리하여 후술하는 포도당 산화효소법에 따라 혈중 글루코즈 농도를 측정하여 당뇨병의 발생 여부를 확인하였다. 즉, 혈장내의 글루코즈를 산화시켜 과산화수소와 글루콘산을 형성시키고, 과산화효소를 이용하여 여기서 생성되는 과산화수소와 페놀, 4-아미노 안티피린을 정량적으로 축합시켜 생성된 적색의 물질을 정량하여 혈장내의 글루코즈의 양을 결정하였다. 이를 위하여 포도당 E-키트(영웅제약)를 이용하였다.

혈장내 글루코즈 농도는 다음 식에 따라 계산하였다.

$$\text{글루코즈 (mg/dL)} = \frac{\text{시료의 흡광도}}{\text{표준액의 흡광도}} \times 200$$

이러한 실험결과로부터 실험동물 혈장중의 글루코즈 농도가 300mg/dL 이상의 농도를 당뇨병이 유발한 것으로 판정하고 이 경우 실험동물실험 결과를 사용하였다.

상기에서와 같이 당뇨병이 유발된 것으로 판정한 실험동물을 시험대상 조직으로 정하여, 31일 후에 24시간 동안 1% 펜톨론을 투여한 상태로 투여하였다. 1% 펜톨론을 투여한 12시간 후 소한 피가자 추출물을 150nL/kg의 양으로 투여하고, 12시간 후에 소한 피가자 투여하지 않았다. 피가자 추출물을 7일간 영구투여한지 24시간 후에 실험동물의 안구정맥으로부터 혈액을 취하여 상기에서 언급한 바와 같은 글루코즈 산화효소법에 의해 혈장내의 글루코즈 농도를 측정함으로써 실험동물의 혈당강화효과를 검정하였다. 측정된 결과는 다음 표 1에 나타내었다.

[표 1]

실시에 1 에 따른 구기자 추출물이 당뇨병 랫트의 혈당에 미치는 영향

실험 군	투여 량 (mg/kg, 경구)	시험 동물수	혈 당 치 (mg/dl)	
			투여 전	투여 후 7 일
대 조 군	-	8	474.9 ± 48.4	493.0 ± 77.4
시 험 군 (구기자 추출물)	150	6	460.6 ± 50.0	353.5 ± 144.8*

주) 수치는 평균±표준편차

\* 대조군과 유의성 있게 현저히 다름 (p<0.05)

결과를 보면 구기자 추출물과 대조군을 비교할 경우, 구기자 추출물은 유의적인 혈당강하효과를 나타냄을 알 수 있었다.

[실험 방법]

실험동물의 분할

체중 20 내지 40g의 마우스 40마리를 실험동물로 사용하여 대조군과 시험군의 2개의 군으로 나누어 각군에 20 마리의 실험동물을 사용하였다. 시험군의 마우스는 본 실험에서 제조된 구기자 추출물을 생리식염수 1ml에 현탁시켜 경구투여 하므로, 투여 14일 후 생존동물수를 관찰하였다. 대조군에는 따로 생리식염수 1ml를 경구투여하였다. 측정된 결과는 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

구기자 추출물의 마우스에 대한 급성독성

실험 군	투여 량 (mg/kg, 경구)	시험동물수	생존동물수
대 조 군	-	20	20
시 험 군 (구기자 추출물)	2000	20	20

결과를 보면 구기자 추출물 2000mg/kg을 투여한 마우스에서 생존동물 수를 보면, 구기자 추출물은 마우스에서 급성을 나타내는 증



의 10배량 이상에서도 실질적으로 독성을 나타내지 않음을 알 있었다.

상기한 실험결과들로부터, 본 발명의 구기자 추출물은 부작용이나 독성등의 문제가 없이 안전하게 사용할 수 있는 효과적인 혈당강화제로서 스트레스, 지방과다섭취, 당과다섭취 및 운동부족 등으로 인한 당뇨병의 예방 또는 치료하는데 효과적으로 사용할 수 있음을 알 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

청구항 1. 1) 구기자를 클로로포름과 메탄올이 혼합용매를 사용하여 추출하고 수득된 추출물로부터 용매를 제거하여 1차 추출물을 수득하고, 2) 1차 추출물을 물에 현탁시켜 극성 유기용매로 추출하고 추출물로부터 용매를 제거하여 2차 추출물을 수득하고, 3) 수득된 2차 추출물을 저급알콜에 현탁시키고 비극성 유기용매를 가하여 생성되는 침전을 분리함을 특징으로 하는 구기자 추출물을 제조하는 방법.

청구항 2. 제1항에 있어서, 제1단계에서 추출용매로 클로로포름 3부와 메탄올 1부의 비로 구성된 혼합용매를 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 3. 제1항에 있어서, 제1단계에서 추출을 50 내지 60°C에서 4 내지 10시간동안 수행함을 특징으로 하는 방법.

청구항 4. 제1항에 있어서, 제2단계에서 극성 유기용매로 메탄올, 에탄올, 프로필알콜, 부탄올 또는 아세톤을 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5. 제4항에 있어서, 극성 유기용매로 부탄올을 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 6. 제1항에 있어서, 제3단계에서 저급알콜이 에탄올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7. 제1항에 있어서, 제3단계에서 비극성 유기용매가 헥산, 에틸르, 에틸아세타이트, 클로로포름 또는 디클로로메탄임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8. 제7항에 있어서, 비극성 유기용매가 에틸아세타이트임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9. 제1항 내지 8항중의 어느 한항에 있어서, 수득된 구기자 추출물을 10배정도로 농축하여 10배의 혈당강화효과를 나타냄.

청구항 10. 제9항에 있어서, 추가로 감미료로서 설탕 또는 감미제를 사용하여 인공적인 감미료로 감미효과를 나타내도록 함을 특징으로 하는 방법.